

SEDIERENDE NEBENWIRKUNGEN EINES
ANTIMYKOTIKUMS
(CLOTRIMAZOL)

CHRISTOPH B O N K E
AUS PARSBERG

MÜNCHEN 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554601_0001

Aus dem EEG-Labor
(Leiter: Prof. Dr. J. KUGLER)
der Neurologischen Klinik (Dir.: Prof. Dr. SCHRADER)
und der Anaesthesiologischen Abteilung
(Leiter: Prof. Dr. A. DOENICKE)
der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Dir.: Prof. Dr. A. HOLLE)

SEDIERENDE NEBENWIRKUNGEN EINES ANTIMYKOTIKUMS
(CLOTRIMAZOL)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christoph B O N K E
aus Parsberg
München 1974



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. J. KUGLER

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. HOLLE

Dekan: Prof. Dr. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Juli 1974

Der Familie Beckers
in Dankbarkeit

I N H A L T

	Seite
I PROBLEM	1
II METHODE UND MATERIAL	3
Versuchspersonen	5
Versuchsablauf	6
Ableitungstechnik	8
III RESULTATE	9
Graphische Darstellungen	10
Beobachtungen	25
Mittelwerte der Indices für die Vigilanz	25
Indexwerte der Raschen Augenbewegungen	25
Indexwerte der Langsamen Augenbewegungen	26
Massenbewegungen	26
Puls, Atmung	27
Prozentuale Verteilung der Vigilanzstadien	27
Einschlafzeiten	28
Graphoelemente	29
IV DISKUSSION	33
V ZUSAMMENFASSUNG	34
VI LITERATUR	35

I. P R O B L E M

Sedierende Nebenwirkungen von Pharmaka sind wegen der unmittelbaren Auswirkung auf die Leistungsfähigkeit der Patienten von praktischer Bedeutung.

Im Folgenden gilt es, beim Präparat BAY-b-5097 einen sedierenden Effekt entweder nachzuweisen oder auszuschließen.

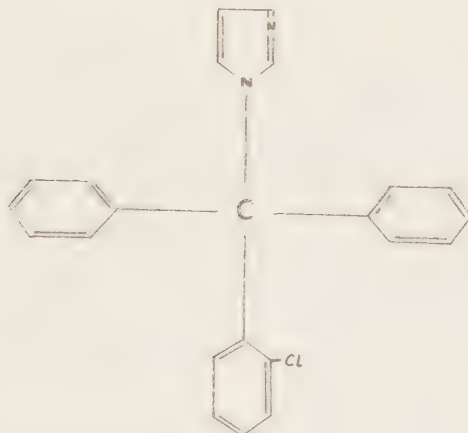


Abb. 1 1-(o-chlortrityl)-imidazol
BAY-b-5097
Clotrimazol

BAY-b-5097 (Clotrimazol) ist ein neues Breitbandantimykotikum der Firma BAYER. Es handelt sich um eine Substanz aus der Gruppe der Tritylimidazole, das 1-(o-chlortrityl)-imidazol (Abb. 1), eine farblose, kristalline Substanz mit einem Schmelzpunkt von 143°C . Sie reagiert schwach basisch und bildet mit anorganischen und organischen Säuren stabile Salze. Beim Erwärmen in wässriger Lösung hydrolysiert BAY-b-5097 rasch in Imidazol und 2-chlortritylcarbinol; gegenüber Alkali ist die Substanz stabil. Die Löslichkeit der freien Base in Wasser, Benzin und Toluol ist gering, dagegen gut in Azeton, Chloroform, Essigester und Dimethylformamid.

BAY-b-5097 zeigte im pharmakologischen Screening keine besonderen Eigenschaften. Die DL_{50} gegenüber mehreren Tierspezies bei oraler Gabe lag zwischen 800 und 1200 mg/Körpergewicht. Gegen grampositive und säurefeste Bakterien ist die Substanz bis 100 mcg/ml unwirksam; die Wirkung gegen Protozoen und Viren wird noch geprüft. Nach Untersuchungen, die im Institut für Medizinische Mikrobiologie der BAYER AG durchgeführt wurden, zeigt das Präparat eine extrem breite fungistatische Wirkung, die folgende Pilzgruppen umfaßt:

1. Dermatophyten (Trichophytonarten, Mikrosporurnarten)
2. Hefen (Candidaarten, Saccharomyceten)
3. Schimmelpilze (Aspergillusarten, Penicilliumarten)
4. Histoplasma capsulatum
5. Cryptococcus neoformans
6. Coccidioides immitis, Coccidioides brasiliensis
7. Trichophyton Schenkii
8. Erreger von Chromomykosen

II. METHODE UND MATERIAL

Eine bewährte Methode zur Messung der sedierenden Wirkung eines Medikamentes ist die Vigilanzbestimmung mit dem EEG. Diese stützt sich auf die Arbeiten von DEMENT und KLEITMANN (1;3), GIBBS (7;8) und LOOMIS (17). In vorliegender Arbeit erfolgte die Auswertung stets durch denselben Arzt. Dabei wurde das EEG visuell in 40 - Sekunden - Epochen eingeteilt und die Vigilanz (Wachheitsgrad oder Schlaftiefe) in einer von KUGLER (13;14) modifizierten Einteilung nach LOOMIS bestimmt (Abb. 2).

Auswertung der Graphoelemente :

Zur Bestimmung der Indexwerte wurden in 40 - Sekunden - Epochen alle Vertexwellen über einer bestimmten Mindestamplitude (zumeist die Grundtätigkeit um das Doppelte überragend) und analog dazu die K - Komplexe gezählt.

Bei den Sigmaspindeln und Rho - Serien erfolgte die Indexbestimmung analog den Prozentzeiten; die Dauer von Serien dieser Graphoelemente wurde in Prozent der jeweiligen 40 - Sekunden - Epochen ausgedrückt, wobei die Indexzahl 10 einen dauernden Bestand (in 100 % dieser Zeiteinheit), die Indexzahl 5 einen 50 %igen Anteil an dieser Epoche und die Indexzahl 0 das völlige Fehlen, die dazwischenliegenden Zahlen die entsprechenden Anteile ausdrücken.

STADIENBEZEICHNUNG						EEG-MUSTER	
DEMENT/K.	LOOMIS	GIBBS	VERHALTEN	A ₀	ROTH	FÜHRENDES KENNZEICHEN	REAKTION
			Wachheit			Normvariante	Lidschlußeffekt
I	A	<i>very slight sleep</i>	Ermüdung	A ₁ A ₂	1	α -Diffusion α klein, spärlich, langsam	Lidschlußeffekt Lidschlußeffekt verringert oder paradox
	B		Nullstadium Einschlafen	B ₀ B ₁ B ₂	2a 2b 2c	flache θ σ klein, θ mittelhoch σ mittelhoch, θ mittelhoch	keine kleine Vertex-W. hohe Vertex-W.
II	C	<i>light sleep</i>	Leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	3	hohe $\theta + \sigma$, 30 % d. Zeit hohe θ , 50 % d. Zeit langs. θ , fast kont.	K-Komplexe
III	D	<i>moderately deep sleep</i>	Mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	4	δ bis 30 % d. Zeit δ bis 50 % d. Zeit δ bis 80 % d. Zeit	breite K-Kompl. δ -Aktivation
IV	E	<i>very deep sleep</i>	Tiefer Schlaf	E	5	langs. δ , hoch kontinuierlich	keine
V I REM		<i>early morning sleep</i>	Periode der Augenbewegungen	PAB	0	flach, rasch, A ₁ —B ₂ mit Augenbew.	z. T. keine (B ₀) z. T. Vertex-W.

Abb. 2, vergleichende Übersicht über die Schlafstadien
 Aus "KUGLER J., Elektroencephalographie in Klinik und
 Praxis ", G. Thieme - Verl., Stuttgart

Versuchspersonen :

Für ein klinisches Experiment stellten sich neun gesunde, männliche Versuchspersonen (Vp.) im Alter von 22 bis 26 Jahren zur Verfügung (Abb. 3).

Vp.	Alter	Gew.	Abl. I	II	III	IV
1	23	71 kg	24.4.	3.5.	17.5.	23.5.
2	24	66 kg	23.4.	3.5.	17.5.	23.5.
3	25	65 kg	22.4.	3.5.	17.5.	23.5.
4	24	95 kg	26.4.	4.5.	18.5.	24.5.
5	22	91 kg	26.4.	4.5.	18.5.	24.5.
6	23	67 kg	26.4.	4.5.		
7	26	68 kg	23.4.	7.5.	21.5.	27.5.
8	23	68 kg	29.4.	7.5.	21.5.	27.5.
9	23	64 kg	22.4.	7.5.	21.5.	

Abb. 3 Die Versuchspersonen

Durchführung des Versuchs:

Nach Aufzeichnung ihrer normalen Schlafkurven (Abl. I) nahmen die Versuchspersonen das Präparat BAY-b-5097 zwei Wochen lang in einer vorläufigen Dosis von je 3 x 1 Tabletten à 500 mg und zwar um 8⁰⁰, 12⁰⁰ und 20⁰⁰ Uhr. Um diese wichtige Voraussetzung für einen möglichst fehlerfreien Ablauf des Versuchs zu gewährleisten, waren alle Versuchspersonen gehalten, die Einnahme des Präparates 3 x täglich per Telefon zu bestätigen. Es kann bei dem guten Verhältnis zwischen ihnen und der Versuchsleitung davon ausgegangen werden, daß der Zuverlässigkeit ihrer Angaben ein hoher Wahrscheinlichkeitswert zukommt. Diese Annahme wird auch durch das Ergebnis der letzten Ableitungsreihe gestützt, das - soviel sei schon vermerkt - doch deutlich von den gemessenen Normalwerten abweicht. Während bei den anderen Versuchspersonen kaum Veränderungen im Befinden bemerkt wurden, stellte Vp. 6 am 10. Tag wegen erheblicher subjektiver Beschwerden ihre Mitarbeit ein.

Am 15. Tag wurde die Dosis für sieben Tage auf das Dreifache (3 x 3 Tabl. tgl.) erhöht (Ausnahme: Vpp. 4 und 5 erhielten nun 3 x 4 Tabletten wegen erheblichen relativen Übergewichts (93 kg) gegenüber dem Mittel der übrigen (67 kg); im Schnitt kamen so während der ersten beiden Versuchswochen auf 1 kg Körpergewicht einer Versuchsperson 22 mg BAY-b-5097, was etwa der Tagesdosis entspricht, die bei therapeutischer Anwendung des Mittels empfohlen wird - dann für 1 Woche 66 mg/kg KG.). Obwohl das Medikament auf diese Weise sozusagen eingeschlichen wurde, brachte die Erhöhung bei allen Versuchspersonen spontan subjektive Beschwerden, durch deren ungünstigen Verlauf

Vp. 9 nach ärztlicher Diagnose einer Pyelonephritis am 17. Tag nach Einnahmebeginn aufgab. Die ausgefallenen Meßwerte wurden durch das arithmetische Mittel ersetzt.

Ableitung II am 1. Tag der Einnahme von BAY-b-5097,
Abl. III am 14. Tag,
Abl. IV am 21. Tag. (s. Abb. 4)

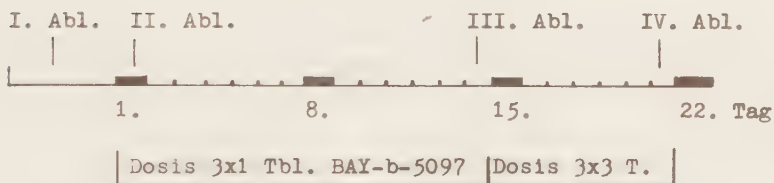


Abb. 4, zeitliche Übersicht

Während der Dauer des Versuchs nahmen die Versuchspersonen keine anderen Medikamente; auch hatten sie wenigstens an den Ableitungstagen keinen oder nur geringe Mengen Alkohol genossen. Aus zeitlichen Gründen waren drei Gruppen zu je drei Personen gebildet worden mit konstant verschiedenen Ableitungsdaten. Die Ableitungen selbst erfolgten am frühen Nachmittag, jeweils in der Zeit von 12³⁰ bis 15³⁰ Uhr. Dabei lag die jeweilige Versuchsperson auf einer Untersuchungs- und sollte "ruhig und entspannt liegen, mit geschlossenen Augen".

Ableitungstechnik :

Die EEG - Elektroden wurden in zwei paramedianen Längsreihen am Kopf der Versuchspersonen angelegt und zwar in gleichen Abständen voneinander frontal, präzentral, zentral, parietal und occipital.

Von den zwölf Kanälen des EEG - Gerätes NEUROSCRIPT der Firma HELBIGE wurden acht für das EEG verwendet. Auf den restlichen Kanälen wurden Okulogramm, EKG, Atemfrequenz und Mikrovibration gemessen. Die Papiergeschwindigkeit betrug 15 mm/sec und die Zeitkonstante 0,3 t.

Die Elektroden für das Okulogramm zur Messung der raschen (RAB) und langsamen Augenbewegungen (LAB) wurden beidseitig am temporalen Augenwinkel festgeklebt.

Die Atemfrequenz wurde über einen Quetschkondensator registriert, der durch seine besondere Lage an den unteren Rippenbögen sowohl Bauch- als auch Brustatmung kontrollieren konnte.

Die Mikrovibration wurde über einen Erschütterungsmesser der Firma PHILIPS aufgezeichnet. Er stand in Fußnähe der Versuchsperson auf der Untersuchungsfläche und hatte die Aufgabe, Massenbewegungen und Myokloni zu registrieren. Die Pulsfrequenz wurde durch das EKG fortlaufend registriert und pro Minute ausgezählt.

Am Anfang der Registrierung wurde durch kurzfristiges Öffnen und Schließen der Augen der Lidschlusseffekt geprüft. Zwei Minuten vor Ende der Ableitung wurde die Versuchsperson geweckt. Die Ableitung erfolgte in einem abgedunkelten Raum, beim ersten Mal über 40 Minuten, bei den folgenden über 46 Minuten.

III. R E S U L T A T E

Die Auswertung der Messungen erfolgte in Intervallen von 40 Sekunden (bei Schlaftiefe, Mikrovibration, raschen und langsamen Augenbewegungen), bzw. in Abständen von einer Minute (Puls, Atemfrequenz).

Graphische Darstellungen :

1. Abb. 5 - 8 zeigen pro Person und Ableitungstag :
Einschlafzeiten,
maximale Schlaftiefen und deren Dauer,
prozentuale Verteilung der Vigilanzstadien.
2. Abb. 9 - 12 zeigen die Mittelwerte der neun Versuchspersonen pro Ableitungstag :
Maximale Schlaftiefen und deren Dauer,
prozentuale Verteilung der Vigilanzstadien.
3. Abb. 13 - 16 zeigen als Mittelwertskurven :
EEG, LAB, Lidflattern,
Mikrovibration, Puls, Atmung.
4. Abb. 17 gibt in Säulendarstellungen Aufschluß über sämtliche Mittelwerte an den verschiedenen Ableitungstagen.
5. Abb. 18 und 19 geben eine Übersicht über den zeitlichen Verlauf der Messungen bei einer Auswahl von Versuchspersonen.

Vp.		A ₀	A ₁	A ₂	B ₀	B ₁	B ₂	C ₀	C ₁	C ₂	D ₀	D ₁	D ₂	E	
1	Min %	in der 6. 7. 9. 11. 13. 21. 27. 200 83 67 133 117 133 150 117									(4,7 Min)				
2	Min %	6. 9. 10. 17. 367 83 83 150 317					(13 Min)								
3	Min %	5. 12. 20. 200 33 383 133 255					(10 Min)								
4	Min %	4. 6. 11. 12. 18. 26. 28. 100 17 117 133 417 117 33 17							(0,7 Min)						
5	Min %	14. 14. 23. 500 350 117 33					(1,3 Min)								
6	Min %	4. 8. 10. 10. 12. 117 183 117 133 417 33							(1,3 Min)						
7	Min %	0. 4. 12. 14. 15. 18. 22. 000 17 17 000 200 233 100 133 133 117 50												(2 Min)	
8	Min %	2. 11. 12. 14. 18. 367 267 117 83 83 67 17							(0,7 Min)						
9	Min %	4. 5. 700 150 150					(6,0 Min)								

Abb. 5

I. Ableitung - Einzelwerte :

Einschlafzeiten,
Maximale Schlaftiefen und deren Dauer,
Prozentuale Verteilung der Vigilanzstadien

Vp.		A ₀	A ₁	A ₂	B ₀	B ₁	B ₂	C ₀	C ₁	C ₂	D ₀	D ₁	D ₂	E
1	Min	in der	4.	6.	6.	7.	9.	14.	16.	28.	30.	30.		
	%	143	42	20	20	61	327	204	61	61	20	42	(1,3 Min)	
2	Min		4.	5.	7.	12.								
	%	130	58	146	406	260							(12 Min)	
3	Min		6.	8.	10.	10.	24.	41.						
	%	160	73	116	44	392	188	29					(1,3 Min)	
4	Min		0.	1.		4.	18.	39.	40.	42.				
	%	000	15	72	145	440	203	58	29	44			(2,0 Min)	
5	Min		6.	10.	29.	30.	36.	40.						
	%	188	376	160	58	102	87	29					(1,3 Min)	
6	Min		3.	4.										
	%	305	623	73									(3,3 Min)	
7	Min		6.	8.		10.	10.	23.						
	%	146	44	44	14	203	146	102					(4,7 Min)	
8	Min		8.	9.	10.	11.	14.	42.						
	%	260	102	102	29	246	217	44					(2,0 Min)	
9	Min		4.	4.	5.	6.	14.							
	%	333	160	102	116	217	73						(3,3 Min)	

Abb. 6

II. Ableitung - Einzelwerte :

Einschlafzeiten,

Maximale Schlafstiefen und deren Dauer,

Prozentuale Verteilung der Vigilanzstadien

Vp.		A ₀	A ₁	A ₂	B ₀	B ₁	B ₂	C ₀	C ₁	C ₂	D ₀	D ₁	D ₂	E
1	Min %	in der 6. 24. 33. 37. 308 324 147 15 88 118						(5,3 Min)						
2	Min %	3. 7. 8. 14. 24. 206 103 147 221 191 132						(6,0 Min)						
3	Min %	8. 20. 30. 34. 456 250 118 000 161 15						(0,7 Min)						
4	Min %	1. 14. 15. 20. 30. 34. 293 29 29 161 250 161 74						(3,3 Min)						
5	Min %	3. 6. 9. 12. 36. 74 74 250 293 235 74						(3,3 Min)						
6	Min %													
7	Min %	74	4.	4.	6.	7.	13.	22.	103					
	15		103	88	396	221								
8	Min %	112	2.	4.	6. 16.									
	161		191	132	265	132								
9	Min %	59	1.	2.	2.	4.	20.							
	44		147	118	515	118								

Abb. 7

III. Ableitung - Einzelwerte :

Einschlafzeiten,
Maximale Schlaftiefen und deren Dauer,
Prozentuale Verteilung der Vigilanzstadien

Vp.		A ₀	A ₁	A ₂	B ₀	B ₁	B ₂	C ₀	C ₁	C ₂	D ₀	D ₁	D ₂	E
1	Min	in der	4.	6.	8.	8.	16.	23.	24.	42.	(1,3 Min)			
	%	87	58	73	87	304	116	160	87	29				
2	Min		16.	(2,0 Min)										
	%	956	44											
3	Min		1.		9.	10.	12.	24.	38.	40.	42.	(0,7 Min)		
	%	102	130	000	29	246	146	188	87	29	15			
4	Min		2.	6.	8.	10.	19.	25.	26.		28.	(2,0 Min)		
	%	73	73	87	73	304	217	58	44	29	44			
5	Min		5.	7.	8.	10.	25.	41.	(0,7 Min)					
	%	140	116	58	290	290	87	15						
6	Min					2.	16.	37.	(Leerwert) (0,7 Min)					
	%	58	58	73	203	443	146	15						
7	Min		2.	2.	4.	7.	10.	12.	31.	32.	(1,3 Min)			
	%	29	58	73	58	246	232	188	87	29				
8	Min		2.	3.	4.	6.	9.	(7,3 Min)						
	%	29	29	87	276	420	160							
9	Min													
	%													

Abb. 8

IV. Ableitung - Einzelwerte :

Einschlafzeiten,
 Maximale Schlafstiefen und deren Dauer,
 Prozentuale Verteilung der Vigilanzstadien

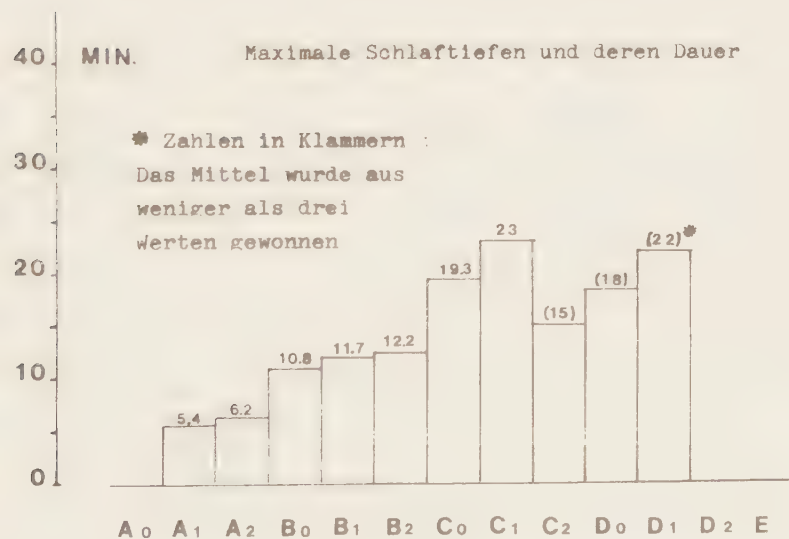
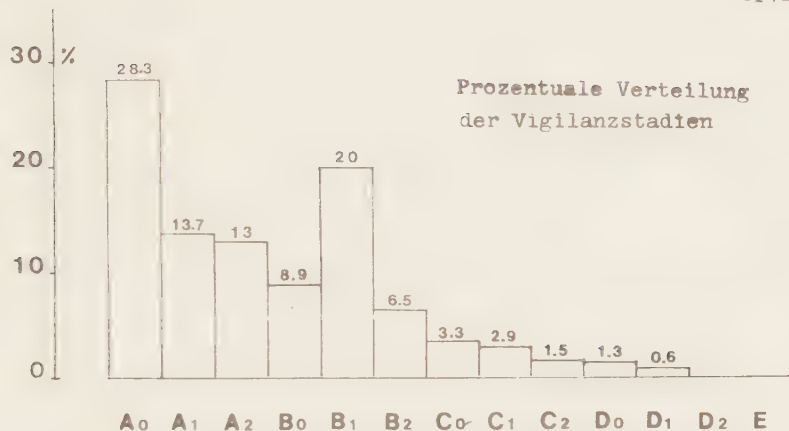


Abb. 9 I. Ableitung - Mittelwerte

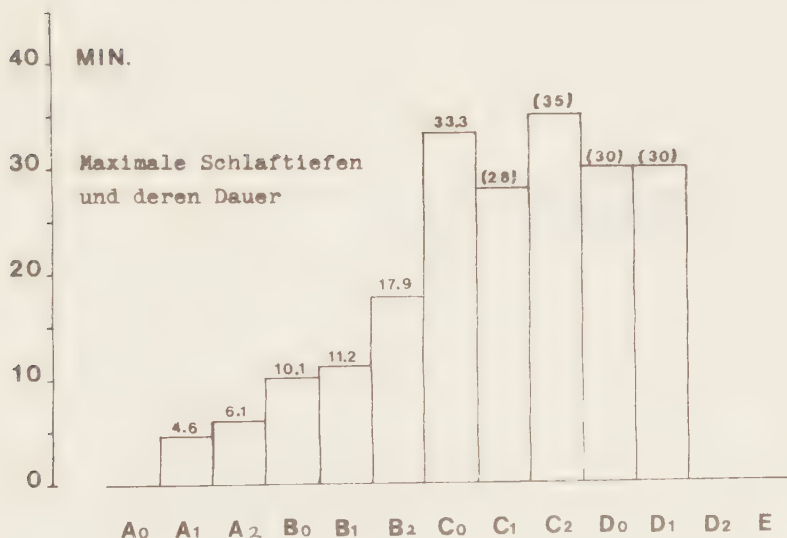
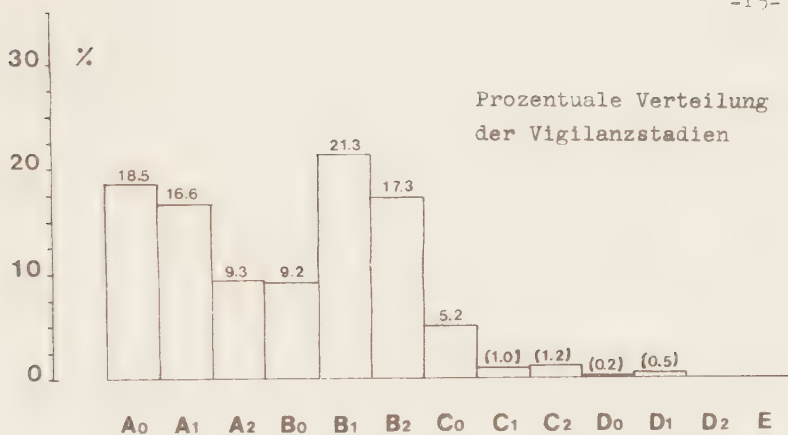


Abb. 10 2. Ableitung - Mittelwerte

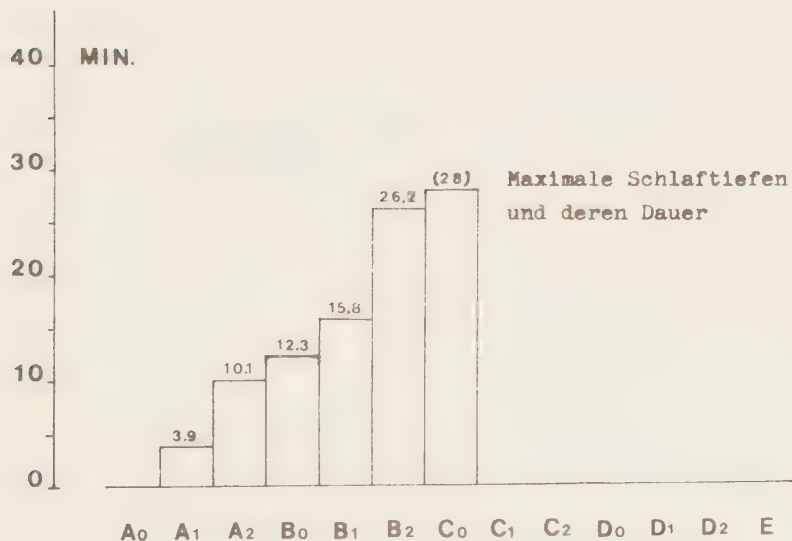
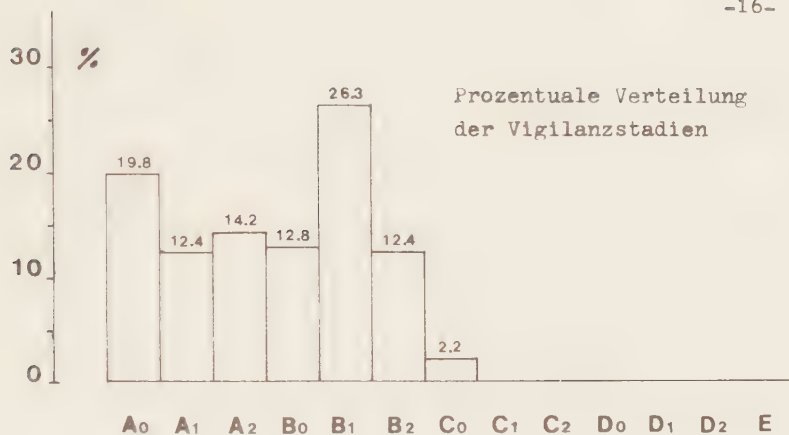


Abb. 11 3. Ableitung - Mittelwerte

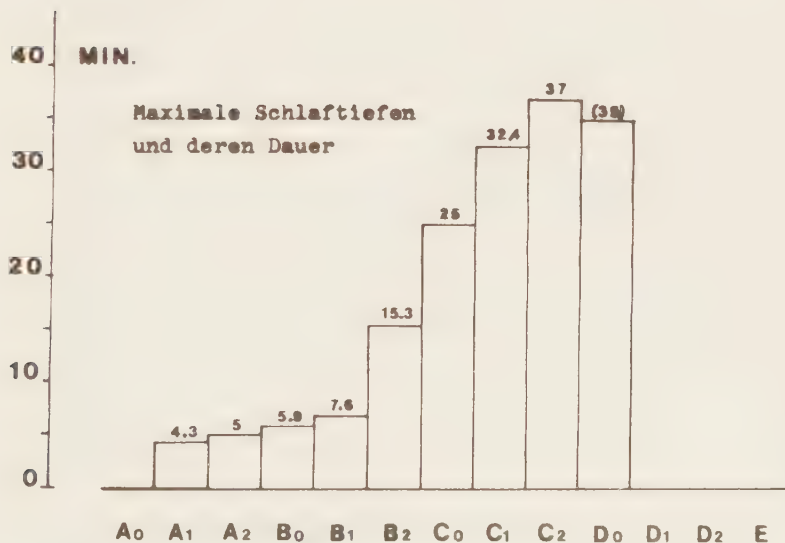
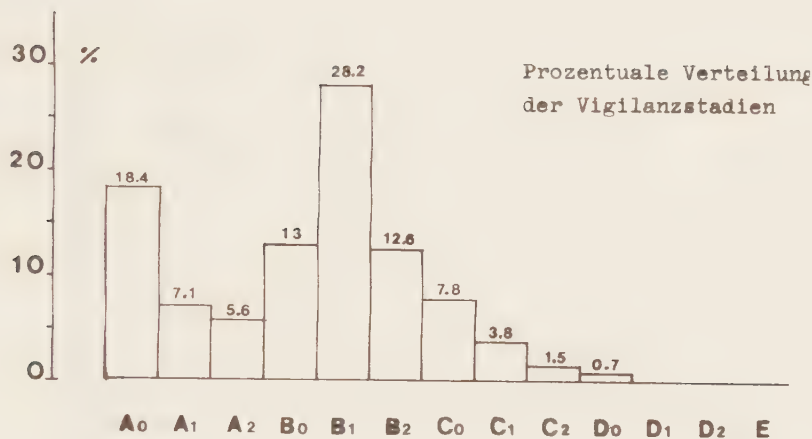


Abb. 12

4. Ableitung - Mittelwerte

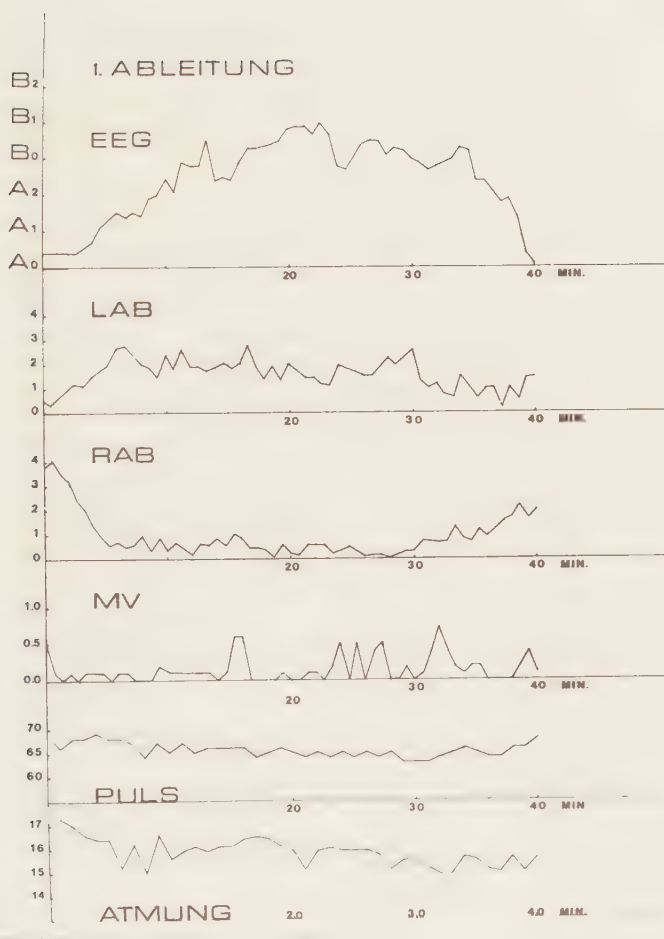


Abb. 13 Mittelwerte der 1. Ableitung

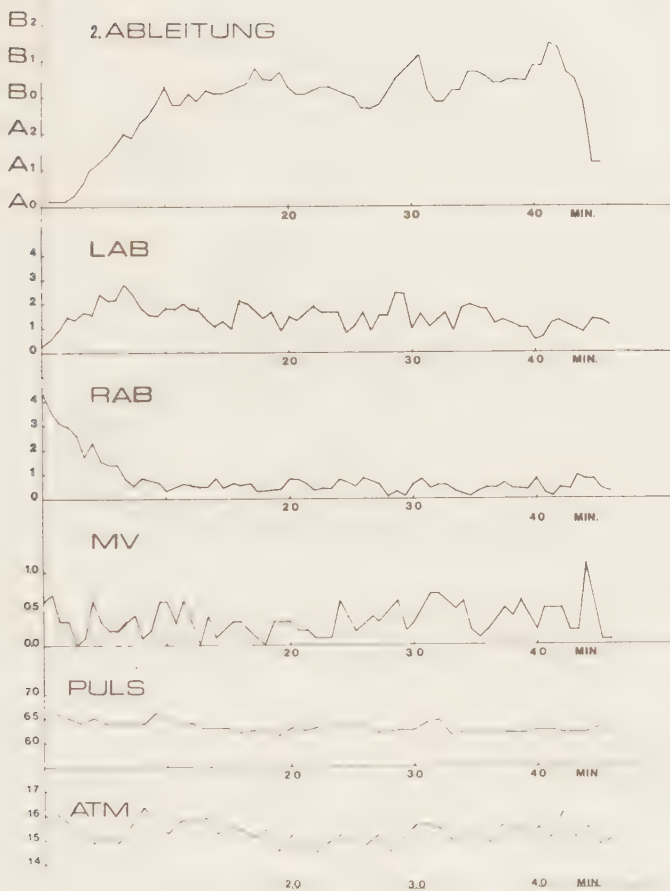


Abb. 14 Mittelwerte der 2. Ableitung

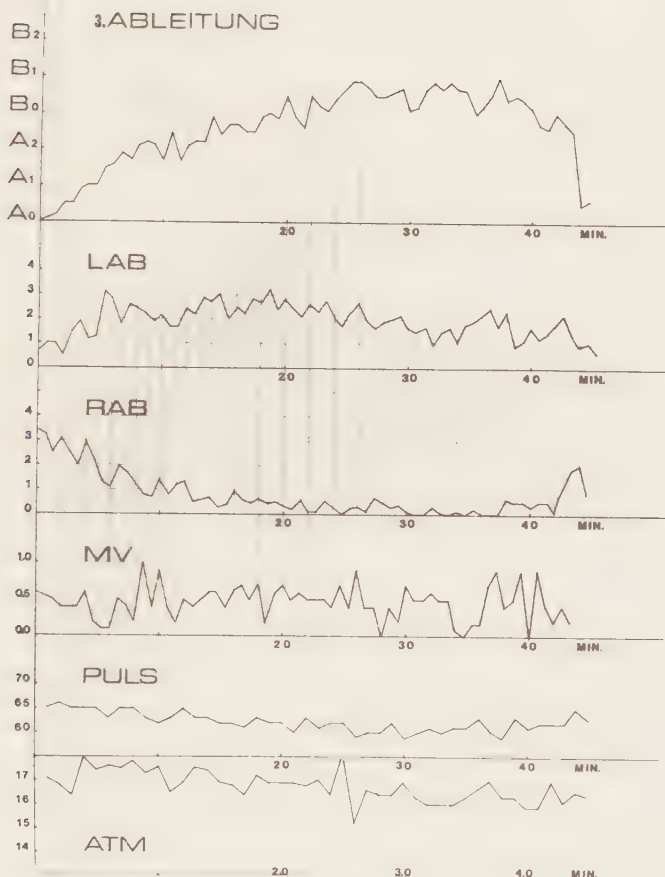


Abb. 15 Mittelwerte der 3. Ableitung

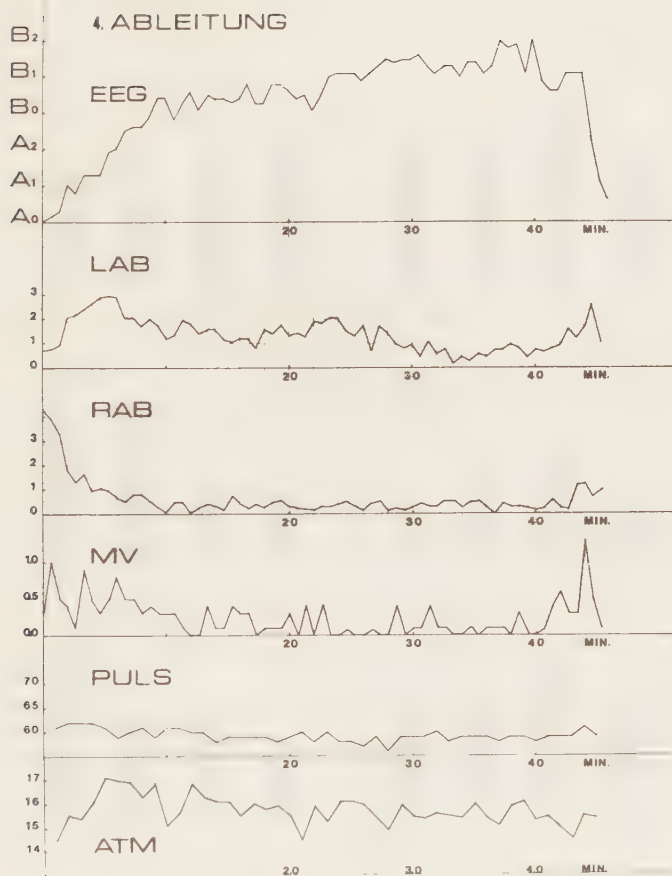


Abb. 16 Mittelwerte der 4. Ableitung

MITTELWERTE

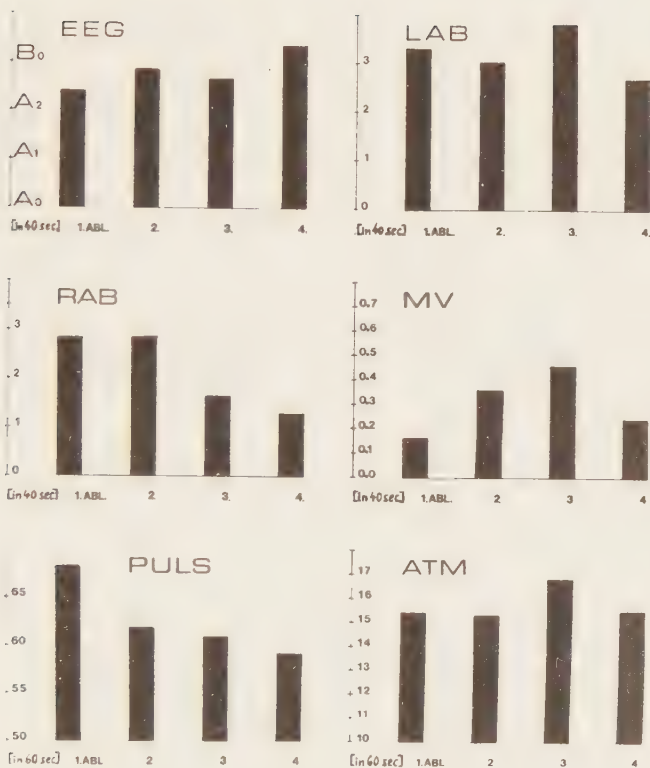


Abb. 17 Summen der Mittelwerte an den verschiedenen Ableitungstagen

1. ABLEITUNG



2.



3.



4.



Abb. 18
EEG - Vp. 2

1. ABLEITUNG



2.



3.



4.



Abb. 19
EEG - Vp. 3

B E O B A C H T U N G E N

1. Mittelwerte der Indices für die Vigilanz :

Sie zeigen zwischen der nur einen bis wenige Tage auseinanderliegenden Ableitung I und Ableitung II geringe Unterschiede mit höheren Indexwerten bei Ableitung II. Darin kommt die bessere Entspannung bei der Ableitung II zum Ausdruck, die durch das Gewöhnen an die Untersuchungssituation bedingt und in diesem Ausmaß auch von anderen Untersuchungen bekannt ist. Zwischen der Ableitung II und III bestehen keine wesentlichen Unterschiede, die das Ausmaß zufallsbedingter Variationen überschreiten. Bei der Ableitung IV kam es allerdings zu einer weiteren geringfügigen Zunahme der Vigilanz, woraus man auf einen leicht sedierenden Nebeneffekt bei der auf das Dreifache gesteigerten Dosis schließen kann.

2. Die Indexwerte der raschen Augenbewegungen (RAB) :

Die Indexwerte der raschen Augenbewegungen sind Ausdruck einer motorischen Aktivität, die die Spannung im Wachzustand ausdrückt. Bei ihnen zeigt sich zwischen Ableitung I und II kein wesentlicher Unterschied, jedoch eine deutliche Abnahme bei den späteren Kontrollen; darin kommt die bessere psychische Entspannung bei den späteren Kontrollen zum Ausdruck.

3. Indexwerte für die langsamen Augenbewegungen (LAB):

Die langsamen Augenbewegungen sind Ausdruck einer Änderung der motorischen Koordination beim Nachlassen der Aufmerksamkeitsspannung und Übergang in Stadien einer verringerten Vigilanz. Sie zeigen in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Prozentwerten bestimmter Vigilanzstadien (A_1 , A_2 und B_0) gewisse Schwankungen. Entsprechend den etwas höheren prozentualen Anteilen bei der Ableitung III sind sie bei dieser am größten (Ableitung I = 35,6 %, II = 35,1 %, III = 39,4 %, IV = 25,7 %). In diesen Variationen kommt zum Ausdruck, daß es bei der dritten Kontrolle eine Zunahme von Stadien einer etwas verringerten Vigilanzspannung gab, die jedoch in den Mittelwerten der Gesamtindices nicht zum Ausdruck kam und offenbar durch einen verringerten prozentualen Anteil tieferer Schlafstadien kompensiert wurde. Bei der Ableitung IV sind dagegen diese Stadien verminderter Vigilanz geringer als in allen anderen Ableitungen; dagegen ist bei dieser Kontrolle die Prozentzeit der leichten und mittleren Schlafstadien höher als bei den anderen Kontrollen.

4. Massenbewegungen (MV):

Die als Mikrovibration registrierten Bewegungsabläufe erfassten vorwiegend Myokloni bei Schläfrigkeits- und Einschlafstadien sowie auch Körperdrehbewegungen, wie sie beim Einsetzen besserer Entspannung in leichten Schlafstadien auftreten. Entsprechend den größten prozentualen Anteilen von A_1 , A_2 und B_0 - Stadien bei der dritten Ab-

leitung sind auch die Körperbewegungen, ebenso wie die langsamen Augenbewegungen bei der dritten Ableitung, mit größten Indexwerten vorhanden.

5. Puls:

Die Mittelwerte der Pulsfrequenz zeigen eine kontinuierliche Abnahme von der Ableitung I bis IV, worin die Abnahme der ängstlichen Erwartungsspannung von der Ableitung I zu II zum Ausdruck kommt, sodann weiterhin die Erhöhung der Anteile von Schläfrigkeits- und leichten Schlafstadien, bei denen mit Überwiegen des Vagotonus es zu einem Absinken der Pulsfrequenz kommt.

6. Atmung:

Die Frequenz der Atemzüge pro Minute zeigt keine charakteristischen Unterschiede zwischen den einzelnen Ableitungen. Die vorhandenen Unterschiede müssen als zufallsbedingt gewertet werden (sie sind zum Teil durch die Schwierigkeit des Auszählens der Atemzüge bedingt).

7. Prozentuale Verteilung der Vigilanzstadien:

Die Verteilungsprofile der Prozentzeiten zeigen ein typisches Verhalten bei der Ableitung I, wie wir es auch von der Untersuchung gesunder Versuchspersonen in anderen Experimenten (spontan oder nach Placebogabe) her kennen. Im Verteilungsprofil der Ableitung II kommt die Reduktion der Wachstadien A_0 zum Ausdruck. Es erfolgt eine Verschiebung zugunsten höherer Anteile von Stadien

einer etwas verminderten Vigilanz A_1 , aber auch zu einer Zunahme der leichten Schläfrigkeitsstadien B_2 . Bei Ableitung III zeigt sich bereits eine deutliche Veränderung des Profils mit Zunahme von Stadien verringerter Vigilanz A_2 , B_0 und Zunahme von Stadien leichten Schlafes B_1 , wobei jedoch die Anteile tieferer Stadien des Schlafes C_0 kompensatorisch verringert sind, sodaß im Gesamtindex gegenüber der Ableitung II eine Abnahme zustandekommt. Bei Ableitung IV zeigt das Verteilungsprofil eine weitere Zunahme der leichten Schlafstadien und auch eine Zunahme mittlerer Schlafstadien auf Kosten einer Verringerung der Anteile von Stadien verringerter Vigilanz A_1 , A_2 .

8. Einschlafzeiten:

Die Einschlafzeiten bei der Ableitung I zeigen im Verteilungsprofil eine nahezu lineare Progression von A_0 bis C_1 , die in dieser Form auch bei anderen Experimenten feststellbar ist. Bei der Ableitung II ergibt sich übereinstimmend mit den Prozentzeiten der einzelnen Schlafstadien eine Verkürzung der Einschlafzeit für die Stadien A_1 und A_2 . Die Werte für die vereinzelt aufgetretenen tieferen Schlafstadien (C_1 bis D_1) sind wegen der geringen Fallzahlen zu vernachlässigen. Bei der Ableitung III ergibt sich keine wesentliche Änderung der Einschlafzeiten. Bei der Ableitung IV ist dagegen eine Veränderung des Profils erkennbar, die aus einer Verkürzung der Einschlafzeiten bei den Schläfrigkeits- und leichten Schlafstadien besteht. Dabei zeigen die Extremwerte (Minima und Maxima) eine relativ geringere Streuung als bei den anderen Stadien.

9. Graphoelemente:

- a) Vertexwellen: Ihre Indexwerte zeigen eine geringfügige Abnahme, die aber in den Bereichen 16,6 - 14,7 bedeutungslos ist und nicht als verlässlicher Ausdruck eines pharmakologischen Effektes oder einer besonderen Änderung der Schlafstadien gewertet werden kann.
- b) K - Komplexe: Ihre Indexwerte zeigen eine progressive Zunahme. Da sie ein besonderes Kennzeichen der B_2 -, C_0 - und C_1 - Stadien sind, entsprechen sie der Zunahme dieser Stadien von etwa 13 auf 24 % und drücken die häufigen Stadien leichten Schlafes (und auch Übergänge zum mittleren Schlaf) aus.
- c) Sigma - Spindeln: Sie dominieren in den B_1 - und B_2 - Stadien und zeigen bei der 4. Ableitung höhere Werte als bei den vorangegangenen 2. und 3. Kontrollen, was mit der Zunahme dieser Stadien übereinstimmt. Der Wert der ersten Ableitung ist deshalb so hoch, weil zwei Versuchspersonen bei der ersten Ableitung spontane Schlafstadien mit reichlich Sigma - Spindeln erreichten.
- d) Rho - Serien: Sie sind das Kennzeichen von A_2 - und B_0 - Stadien, die miteinander eine geringe Verkürzung zeigten.
- e) Theta - Gruppen: Sie erreichen bei der 3. Ableitung die höchsten Werte. Ihre Unterschiede können wegen der kleinen Prozentzeiten nicht verwertet werden.

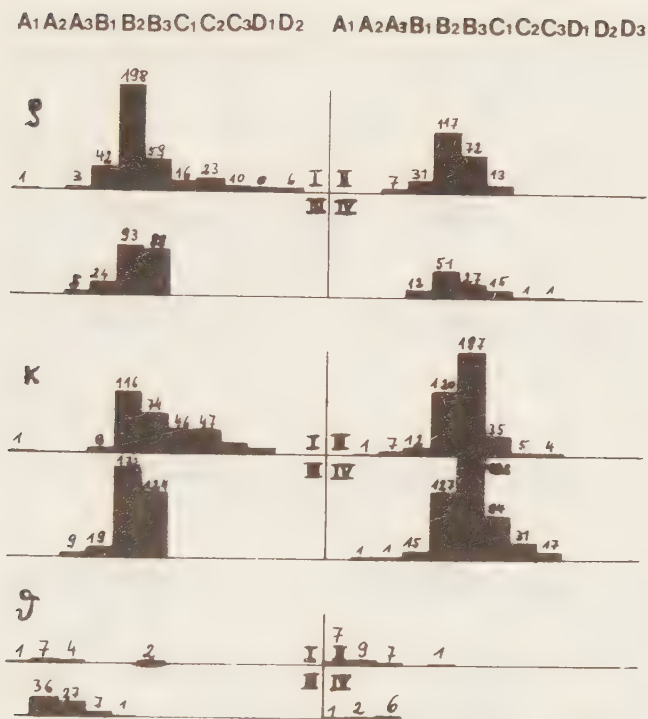


Abb. 20 Mittelwerte der einzelnen Graphoelemente
Übersicht

A₁ A₂ A₃ B₁ B₂ B₃ C₁ C₂ C₃ D₁ D₂ A₁ A₂ A₃ B₁ B₂ B₃ C₁ C₂ C₃ D₁ D₂ D₃

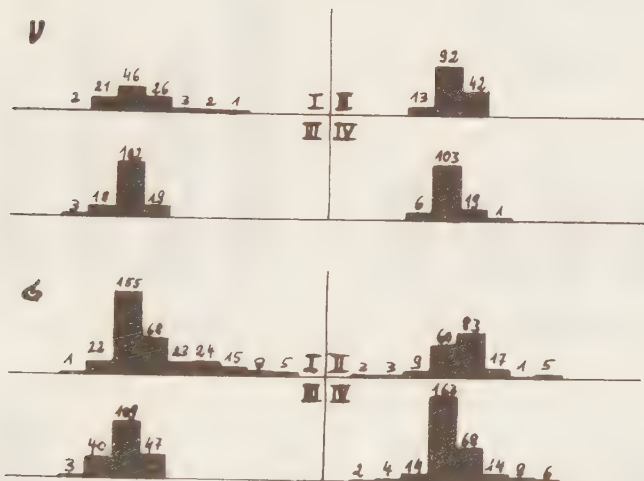


Abb. 20 Die einzelnen Graphoelemente
Übersicht

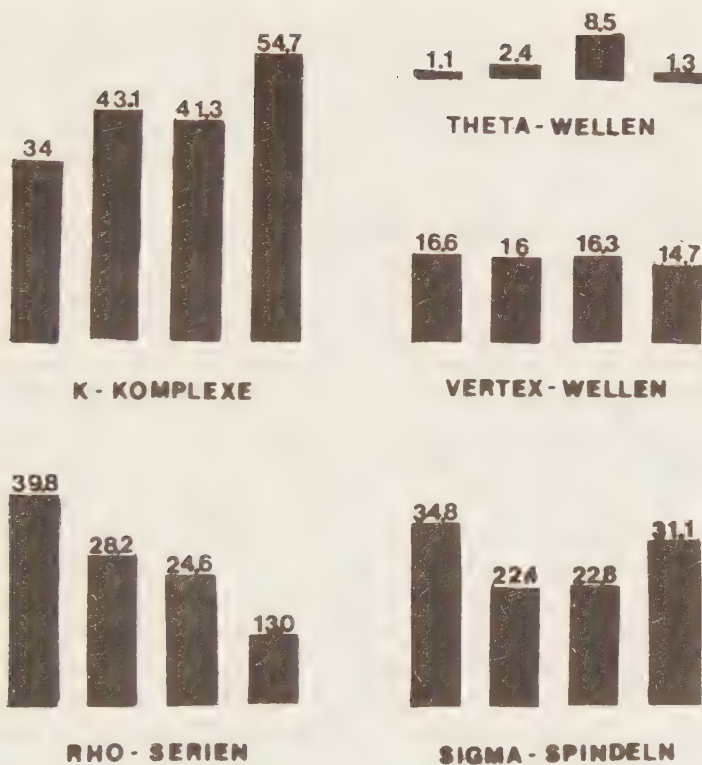


Abb. 21 Mittelwerte der Graphoelemente an den einzelnen Ableitungstagen

IV. DISKUSSION:

Nach den vorliegenden Befunden läßt sich aus dem Vergleich aller berechneten Indexwerte in der zweiten Ableitung eine bessere Entspannung feststellen, die durch die Abnahme der ängstlichen Erwartungs- oder Bereitschaftsreaktionen im Vergleich zur ersten Untersuchung bedingt ist. Im weiteren Verlauf zeigen sich bei der Ableitung III nach 14 - tägiger Einnahme des Medikamentes Stadien einer etwas verringerten Vigilanz und besseren motorischen Entspannung mit Übergang in leichte Schläfrigkeitsstadien, was auf eine leicht sedierende Nebenwirkung schließen läßt. Allerdings wird zu dieser Zeit der Anteil von leichten bis mittleren Schläfrigkeitsstadien nicht erhöht, sondern kompensatorisch eher verringert, wodurch sich eine geringe Abnahme des Gesamtindex der Vigilanz ergibt. Diese darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, daß eine Stabilisation und geringere Streuung im Verhalten eintreten, deren Ursache in einem pharmakodynamischen Effekt bei der 14 - tägigen Einnahme des Präparates zu suchen sein dürfte. Nach der Steigerung der Dosis auf das Dreifache und fortgesetzter Einnahme des Präparates für weitere 7 Tage kommt es nunmehr zu ausgeprägteren Begleitzeichen eines sedierenden Nebeneffektes. Dieser führt zur Zunahme von leichten bis mittleren Schlafstadien und dadurch zu einer Verringerung und einem schnelleren Durchlaufen der Stadien, in denen die Vigilanz beim Übergang in leichten Schlaf absinkt.

V. ZUSAMMENFASSUNG:

1. Um sedierende Nebenwirkungen des systemischen Antimykotikums BAY-b-5097 entweder nachzuweisen oder auszuschließen, wurden klinische Experimente an neun gesunden Versuchspersonen durchgeführt.
2. Es erfolgten elektroenzephalographische Kontrollen vor Beginn des Versuchs, am 1. und 14. Tag der Tabletten-einnahme sowie nach weiteren sieben Tagen nach Einnahme der dreifachen Dosis des Mittels, die als die therapeutische Dosis zu Beginn einer Behandlung gilt.
3. Alle Parameter für die elektroenzephalographische Vigilanzbestimmung zeigten übereinstimmend, daß bei der einfachen Dosis nach 14 - tägiger Einnahmezeit nur eine geringfügige Änderung besteht, die als Ausdruck eines geringen entspannungsfördernden oder leicht sedierenden Nebeneffektes gewertet werden kann, während bei der dreifachen Dosis nach 7 - tägiger Einnahme ein deutlicherer sedierender Nebeneffekt festzustellen ist, der jedoch nicht mit dem Effekt von bekannten Hypnotika verglichen werden kann.

VI. L I T E R A T U R

1. ASERINSKY, E. Two Types of okular Motility
and KLEITMANN, N. : occuring in Sleep.
J. Appl. Physiol. 8 (1955), 1-10
2. BAUST, W. : Ermüdung, Schlaf und Traum.
Wissenschaftliche Verlagsges.
Stuttgart 1970
3. DEMENT, W. C. Cyclic Variations in EEG during
and KLEITMANN, N. : Sleep and their Relation to
Eye Movements, Body Motility
and Dreaming.
EEG - Clin. - Neurophysiol. 9
(1957), 673 - 687
4. DOENICKE, A. Arzneimittel, Alkohol und Ver-
und KLEINERT, H. : kehrstüchtigkeit.
Med. Klinik 62, 835 (1967)
5. DIRSCHERL, T. : Bestimmung des Wachheitsgrades
nach Placebo.
Inaugural - Diss., Ludw.- Max.-
Univ., München 1971
6. FISCHGOLD, H. In the Nature of Sleep.
and SCHWARTZ, B. A. : J. and A. Churchill, London (1961)
7. GIBBS, F. A. Atlas of Electroencephalography,
and GIBBS, E. L. : Cambridge (1964)

8. GIBBS, F. A. Diagnostic and localizing Value
 and GIBBS, E. L. : of electroencephalographic
 Studies in Sleep.
 Proc. Ass. Res. New Ment. Dis.
 26 (1947), 366 - 376, Baltimore
9. JOVANOVIĆ, U. J. : Der normale, abnorme und patho-
 logische Schlaf.
 "Verhandlungen der Deutschen Ge-
 sellschaft für Innere Medizin",
 71. Kongress (1965), München
10. JOVANOVIĆ, U. J. : Schlafforschung und ihre klini-
 schen Aspekte.
 Nervenarzt 41 (1970), 10
11. JUNG, R. : Physiologie und Pathophysiologie
 des Schlafes.
 "Verhandlungen der Deutschen Ge-
 sellschaft für Innere Medizin",
 71. Kongress (1965), München
12. KUGLER, J. : Elektroencephalographie in Klinik
 und Praxis.
 G. Thieme, Stuttgart (1966),
 2. Auflage
13. KUGLER, J. Lambda - Wellen im Schlaf.
 und LAUB, M. : Ref. EEG Klin. Neurophysiol.
14. KUHLO, W. : Das Hirnstrombild im Schlaf.
 Münchner Med. Wschr. 38 (1965)
 1942 - 1949

15. KUHLO, W.
und LEHMANN, D. : Das Einschlafen und seine neuro-
physiologischen Korrelate.
Arch. für Psychiat. und Zeitschrif-
ten für die gesamte Neurologie 205,
687 - 716 (1964)

16. LOOMIS, A. L.,
HARVEY, E. N.
und HOBART, G. A. : Cerebral States during Sleep,
Studies by Brain Potentials.
J. Experim. Psychol. 28 (1937) 2

17. MARGET, W.
und ADAM, D. : Erste Erfahrungen mit dem Breit-
bandantimykotikum BAY-b-5097.
Med. Klinik 64 (1969) Nr. 27
1235 - 1236

18. MÜLLER, L. R. : Über den Schlaf - mit Beiträgen
zur Physiologie und Pharmakologie
des Schlafes.
Urban und Schw. - Verl. München
(1948)

19. OBERSTE - LEHN, H.,
BAGGESEN, I.
und PLEMPPEL, M. : Erste klinische Erfahrungen bei
Systemmykosen mit einem neuen
oralen Antimykotikum.
Deutsche Med. Wschr. 26 (1969)
1365 - 1367

20. PLEMPPEL, M.,
BARTMANN, K.,
BÜCHEL, K. H.
und REGEL, E. : Experimentelle Befunde über ein
neues, oral wirksames Antimykoti-
kum mit breitem Wirkungsspektrum.
Deutsche Med. Wschr. 26 (1969)
1356 - 1364

21. SOLFRANK, G. A. : Spontane Vigilanzschwankungen
im EEG des Menschen bei Tage.
Inaugural - Diss., Ludw. - Max. -
Univ., München 1971
22. TETTENBORN, D. : Akute Toxizität und lokale Ver-
träglichkeit von Clotrimazol.
Arzneimittelforschung 22
1272 - 1276 (1972)
23. WALTER, W. G. : Das lebende Gehirn.
Knaur - Verlag, Köln (1961)
24. WILLIAMS et ALLI, Schlafmuster im EEG bei Erw.
R. L. : Electroencephalography clin.
Neurophysiol. 17 (1964)
367 - 381

Herrn Professor Dr. J. KUGLER danke ich sehr für die Überlassung des Themas und für die entgegenkommende Auswertung der elektroencephalographischen Befunde.

Mein besonderer Dank gilt Frau M. LAUB für die überaus wertvolle und immer freundliche Beratung in den vielen technischen und graphischen Fragen.

Auch möchte ich hier herzlich Frl. Sybille KEMPF danken, die mit Geduld und Fleiß die Arbeit abschrieb.

LEBENS LAUF

Am 19. 4. 1948 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Franz Bonke und seiner Frau Dr. med. Elisabeth Bonke geb. Beckers in Untertraubenbach, Kreis Cham, geboren.

Volksschule in Parsberg (Oberpfalz), anschließend Besuch des Humanistischen Gymnasiums der Benediktiner in Metten, das ich im Juli 1967 mit der Reifeprüfung absolvierte.

Noch im gleichen Jahr Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig Maximilians-Universität München, das ich im Sommer 1974 mit der Ärztlichen Prüfung abschließe.

